

OPHTHALMIC SUSPENSIONS

Publication number: JP2503201 (T)

Publication date: 1990-10-04

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- **International:** A61K9/107; A61K9/00; A61K31/415; A61K31/57; A61K47/32; A61P27/02; A61K9/107; A61K9/00; A61K31/415; A61K31/57; A61K47/32; A61P27/00; (IPC1-7): A61K9/107; A61K31/415; A61K31/57; A61K47/32

- **European:** A61K9/00M16

Application number: JP19890502665 19890208

Priority number(s): US19880153762 19880208; US19890301114 19890125

Also published as:

- JP2814637 (B2)
- WO8906964 (A1)
- DK493689 (A)
- DK167344 (B1)
- DK47793 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 2503201 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 8906964 (A1)**

Lightly crosslinked polymers, preferably ones prepared by suspension or emulsion polymerizing at least about 90 % by weight of a carboxyl-containing monoethylenically unsaturated monomer such as acrylic acid with from about 0.1 % to about 5 % by weight of a polyfunctional, and preferably difunctional, crosslinking agent such as divinyl glycol (3,4-dihydroxy-1,5-hexadiene), having a particle size of not more than about 50 μ m in equivalent spherical diameter, when formulated with an ophthalmic medicament, e.g., fluorometholone, into suspensions in aqueous medium in which the amount of polymer ranges from about 0.1 % to about 6.5 % by weight, based on the total weight of the aqueous suspension, the pH is from about 3.0 to about 6.5, and the osmotic pressure (osmolality or tonicity) is from about 10 mOsM to about 400 mOsM, provide new topical ophthalmic medicament delivery systems having suitably low viscosities which permit them to be easily administered to the eye in drop form, and hence be comfortably administrable in consistent, accurate dosages. These suspensions will rapidly gel in the eye after coming into contact with the eye's tear fluid to a substantially greater viscosity than that of the originally-introduced suspension and thus remain in place for prolonged periods of time to provide sustained release of the ophthalmic medicament.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11) 特許番号

第2814637号

(45) 発行日 平成10年(1998)10月27日

(24) 登録日 平成10年(1998)8月14日

(51) Int.Cl.
 A 61 K 9/107
 47/32
 A 61 K 31/415
 31/57 ABL

P I
 A 61 K 9/107 U
 47/32 N
 31/415
 31/57 ABL

請求項の数10(全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平1-502665
 (26) (22) 出願日 平成1年(1989)2月8日
 (65) 公表番号 特表平2-503201
 (43) 公表日 平成2年(1990)10月4日
 (86) 國際出願番号 PCT/US89/00451
 (87) 國際公開番号 WO89/06964
 (87) 國際公開日 平成1年(1989)8月10日
 審査請求日 平成8年(1996)2月8日
 (31) 優先権主張番号 158,762
 (32) 優先日 1988年2月8日
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 301,114
 (32) 優先日 1989年1月25日
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 99999999
 インサイト・ビジョン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 94501 カリフォルニア、アラメダ、アトランティック・アベニュー 965番
 (72) 発明者 チャンドラセカラン、サントシ・カマ
 アメリカ合衆国 94556 カリフォルニア、モラガ、マギー・コート 14番
 (72) 発明者 アーチボルド、ロイ・デュアン
 アメリカ合衆国 94536 カリフォルニア、フレモント、ホワイトヘッド・レン 34225番
 (74) 代理人 弁理士 広瀬 章一

審査官 里野 純英

最終頁に続く

(54) 【発明の名稱】 眼用懸濁液

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 重合させたモノマーの合計重量に基づいて少なくとも50重量%の1種またはそれ以上のカルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーおよび0.1~5重量%の架橋剤の重合により調製されたカルボキシ含有ポリマーを、懸濁液の全重量に基づいて0.1~6.5重量%の量で含有する、附が3~6.5、浸透圧が10~400mMの水性懸濁液からなる、持続性の局所眼用薬剤放出系であつて。

この水性懸濁液は、粘度が1,000~30,000センチポイス(1~30パスカル)であつて、液滴状で目に投与することができ、

前記ポリマーは、相当球直徑で50μm以下の平均粒子寸法を持ち、かつ懸濁液が液滴状で投与可能であるが、懸濁液が目の涙液と接触すると急速にグル化して、元の液

10

2

液状で投与された時の懸濁液の粘度より実質的に高い粘度となるように軽度に架橋されており、それにより、生成したより粘稠なゲルが目の中にとどまって、これに含まれている薬剤の持続的な放出が可能となる持続性の局所眼用薬剤放出系。

【請求項2】 眼用薬剤を含む請求の範囲第1項記載の局所眼用薬剤放出系。

【請求項3】 該ポリマーが単分散粒子からなる請求の範囲第1項または第2項記載の局所眼用薬剤放出系。

【請求項4】 該ポリマーが、アクリル酸および非ポリアルケニルポリエーテル系2官能性架橋剤を、相当球直徑で50μm以下の粒子寸法となるように調製または乳化して調製されたものである請求の範囲第1項または第2項記載の局所眼用薬剤放出系。

【請求項5】 該浸透圧が、薬理学的および眼科学的に許

(2)

特許2814637

容しうる塩を、塗膜液全重量に対して0.01～1重量%の量で用いて達成される請求の範囲第4項記載の局所眼用薬剤放出系。

【請求項6】該薬剤が、塗膜液全重量に対して0.05～1重量%の量で存在する請求の範囲第2項ないし第5項のいずれか1項に記載の局所眼用薬剤放出系。

【請求項7】該薬剤が、フルオロメトロンまたはビロカルビンである請求の範囲第6項記載の局所眼用薬剤放出系。

【請求項8】請求の範囲第1項ないし第7項のいずれか1項に記載の局所眼用薬剤放出系を用いて、目に投与する薬剤を製造する方法。

【請求項9】重合させるモノマーの合計重量に基づいて少なくとも50重量%の1種またはそれ以上のカルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーおよび0.1～5重量%の架橋剤の重合により調製された、相当球直径で50μm以下の粒子寸法を持つ軽度に架橋されたカルボキシ含有ポリマーを、塗膜液の全重量に基づいて0.1～6.5重量%の量で含有する、pHが6.5～8.0、浸透圧が10～4000mPa、粘度が1,000～30,000センチボイズ(1～30バスクル)の水性懸濁液からなる、液滴状で目に投与し得るドライアイ用溶液代用組成物。

【請求項10】水性懸濁液中にさらに眼用潤滑剤を含有する請求の範囲第9項記載のドライアイ用溶液代用組成物。

【発明の詳細な説明】

産業上の利用分野

本発明は、新規な局所眼用薬剤放出系(デリバリーシステム)およびその製造方法に関する。更に詳しくは、本発明は、軽度に架橋したアクリル酸ポリマーなどを含み、更に眼用薬剤を含んでいる水性懸濁液(サスペンション)からなる局所眼用薬剤デリバリーシステムに関する。このようなサスペンションは、液滴の形で容易に目に投与でき、それ故、従来使用されているワセリンを基剤とする眼軟こうまたは水性高粘度ゲルもしくは無水サスペンションもしくはエマルジョンの形で同じまたは類似のポリマーを含む眼用組成物のいずれよりも著しく快適に患者に、または患者自身により投与できる。本発明の新規水性サスペンションは、目に滴下されると、目の涙液と接触し、その場で急速にゲルとなって、最初に導入されたサスペンションよりも実質的に高い粘度となり、長期間その場に留まる。サスペンションに含まれる薬剤は、目において形成されるより粘度の高いゲルに取り囲まれるので、徐放される。

発明の背景

目に対する薬剤の投与は、点眼剤、軟こうまたはクリームの形態で、またゼラチン薄膜または他の生物学的に可溶のもしくは不溶のフィルムもしくはシートの形態で、眼内挿入物として、あるいは非水性担体中および高粘度水性ゲル中のサスペンションまたはエマルジョンと

してなされてきた。これら個々の眼用薬剤デリバリーシステムの欠点はよく知られている。水性溶液またはガスベンジョンの形態の点眼剤は、涙液により急速に洗い流される。軟こうまたはクリームは、視野を曇らせ、また比較的短時間しか目の中に留まらない。ゼラチン薄膜または他のフィルムもしくはシート、眼内挿入物および非水性サスペンションおよびエマルジョンは全て、投与直後に痛みを引き起こし、不快感が持続し、視野の妨げとなり得る。非常に高粘度の水性ゲル、たとえばシェーンバルト(Schoenwald)らの米国特許第4,271,143号および第4,407,792号(それぞれ1981年6月2日および1983年10月4日に特許)に記載されているようなゲルは、一定した正確な投与量で投与するのが困難であり、投与するのに不快感がある。

シェーンバルトらの米国特許は、本発明を実施するのに用いるのと同じ一般的な種類の架橋されたカルボキシ含有ポリマーが眼用薬剤デリバリーシステムに使用できることを開示している。しかし、そのようなシステムは、高粘度水性ゲルまたは無水サスペンションとして調製され、その形態で投与される。液滴として投与できる水性サスペンションとして調製されるアクリル酸ポリマー含有用薬剤デリバリーシステムまたはそのような水性サスペンションを調製する方法のいずれも、シェーンバルトらの前記米国特許には記載されていない。

処置剤および「生体接着剤」(bioadhesive)を含む、眼の前角膜ポケットに配置することができる放出制御処置組成物が、ロビンソン(Robinson)の米国特許第4,515,697号(1985年10月7日特許)に開示されている。生体接着剤は、多数の繰り返し単位(その少なくとも約80%が少なくとも1つのカルボキシ基を含む)と、実質的にポリアルキルポリエーテルを含まない架橋剤(0.05～1.5%)とを含む、水不溶性であるが水膨潤性である、球状の架橋されたカルボキシ基含有ポリマーであると記載されている。生体接着剤は、視覚をできるだけ損なわないよう、最大で10メッシュ(米国標準ふるい)、すなわち2000ミクロンの開口のふるいを通過するような寸法にそろえられる。組成物の粘度、浸透圧およびpHは、示されていない。

カルボキシビニルポリマー、水溶性塩基性化合物および眼用薬剤の水溶液である眼用ゲル組成物が、東興業品工業株式会社の英国特許出願2,907,091A(1979年5月15日公開)に教示されている。このゲルは、5～8のpHおよび1000～10000センチボイズ(20°C)の粘度を有している。少量の塩化ナトリウムまたはその水溶液をゲルに加えることにより、粘度が非常に低くなつた液体に変換できることが記載されている。涙液に接触することによっても、粘度が非常に低下するであろう。

本発明の目的は、新規な局所眼用薬剤デリバリーシステムを提供することである。

また、液滴の形で容易に目に投与できる新規な局所用

(3)

特許2814637

5

眼用薬剤デリバリーシステムを提供することも本発明の目的である。

本発明の別の目的は、液滴の形で容易に目に投与でき、眼用薬剤を含む、軽度に架橋したアクリル酸ポリマーなどの水性サスペンションからなる新規な局所用眼用薬剤デリバリーシステムを提供することである。

本発明の更に別の目的は、液滴の形で容易に投与でき、目の涙液と接触して急速に目の中でゲル化し、投与された液滴よりも実質的に粘度が大きくなる新規な局所用眼用薬剤デリバリーシステムを提供することである。

本発明の他の目的は、そのような新規な局所用眼用薬剤デリバリーシステムを調製する方法を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、液滴の形で容易に投与できる新規な局所用眼用薬剤デリバリーシステムを投与する方法であって、涙液を補充することにより「ドライアイ（乾燥眼）」を処置することを含む方法を提供することである。

これらおよび他の目的ならびに本発明の特徴、範囲および用途は、以下の説明および請求の範囲から、当業者には明らかとなるであろう。

発明の要約

主としてカルボキシ基含有モノマーを含む軽度に架橋されたポリマー、たとえばカーボポール (Carbopol) [商標、ビイ・エフ・グッドリッチ (B.F.Goodrich)] および、好ましくはアクリル酸などを懸濁または乳化重合し、ジビニルグリコール（たとえば、3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジエン）のような架橋剤により相当球直径としての平均乾燥粒子径が約50ミクロンを越えないように架橋することにより調製されるポリマーを、水性媒体中、眼用薬剤と共に配合してサスペンションを得る。サスペンション中、ポリマーの量、pHおよび浸透圧（等張性）は、以下に規定する範囲内にある。そのようなサスペンションは、適度に低い粘度を有する局所用眼用薬剤デリバリーシステムを提供する。低い粘度の故に、液滴の形で容易に目に投与することができ、従って、一定の正確な投与量で快速に投与できる。このようなサスペンションは、目の涙液と接触すると目の中で急速にゲル化し、元の投与されたサスペンションの粘度よりも実質的に高い粘度となるので、長期間に渡って留まり、薬剤を徐々に放出する。

発明の詳細な説明

本発明を実施するのに使用される軽度に架橋されたアクリル酸などのポリマーは、この技術分野では一般に知られている。好ましい様様では、そのようなポリマーを構成する全モノマーの合計重量に対して少なくとも約90重量%、好ましくは約95～99.9重量%が1種またはそれ以上のカルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーによって占められている。ただし、カルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーの量は約1重量%以上であればよ

6

い。アクリル酸が好ましいカルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーであるが、アクリル酸に加えてまたは代えて、他の重合性不飽和カルボキシ含有モノマー、たとえばメタクリル酸、エタクリル酸、 α -メチルアクリル酸（クロトン酸）、シス- α -メチルクロトン酸（アンゲリカ酸）、トランス- α -メチルクロトン酸（チグリン酸）、 α -ブチルクロトン酸、 α -フェニルアクリル酸、 α -ベンジルアクリル酸、 α -シクロヘキシルアクリル酸、 β -フェニルアクリル酸（ケイ皮酸）、クマル酸（ α -ヒドロキシケイ皮酸）、ウニペル酸（ α -ヒドロキシクマル酸）などを使用することができる。

そのようなポリマーは、少量の、たとえば存在するモノマーの合計重量に対して約0.1～5%、好ましくは約0.2～1%の、多官能性架橋剤を用いて架橋される。架橋剤には、非ポリアルケニルポリエーテル系二官能性架橋剤モノマー、たとえばジビニルグリコール、2,3-ジヒドロキシヘキサ-1,5-ジエン、2,5-ジメチル-1,5-ヘキサジエン、ジビニルベンゼン、N,N-ジアリルアクリルアミド、N,N-ジアクリルメタクリルアミドなどが含まれる。さらに、分子当たり2つまたはそれ以上のアルケニルエーテル基、好ましくは末端にH-C=C-O-基を含むアルケニルエーテル基を有するポリアルケニルポリエーテル架橋剤が含まれ、該ポリアルケニルポリエーテルは、少なくとも4個の炭素原子と少なくとも3個の水酸基を持つ多価アルコールを、アルケニルハライド、たとえば臭化アリルによりエーテル化することにより調製され、たとえば、ポリアリルシエクロース、ポリアリルベンタエリスリトールなどが挙げられる（たとえば、ブラウン (Brown) の米国特許第2,798,053号参照）。分子量約400～8000のジオレフィン性非親水性高分子架橋剤、たとえばジオールおよびポリオールのジおよびポリアクリレートおよびメタクリレート、シシンシアホート-ヒドロキシアルキルアクリレートまたはメタクリレート反応生成物、ポリエステルジオール、ポリエーテルシオールまたはポリシロキサンジオールから調製された末端イソシアネートブレポリマーとヒドロキシアルキルメタクリレートの反応生成物なども架橋剤として使用することができる（ミュラー (Mueller) らの米国特許第4,192,827号および第4,136,250号参照）。

軽度に架橋されたポリマーは、唯一のモノエチレン性不飽和モノマーとしてのカルボキシ含有モノマーと架橋剤とから調製することもできる。また、軽度に架橋されたポリマーは、約40重量%まで、好ましくは約1～20重量%のカルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーが、生理学的および眼科学的に無毒の医薬基のみを有するカルボキシ無含有モノエチレン性不飽和モノマーの1種またはそれ以上に置換されたものであってもよい。そのようなカルボキシ無含有モノエチレン性不飽和モノマーには、アクリル酸およびメタクリル酸のエルテル（たとえば、メチルメタクリレート、エチルアクリレート、

(4)

特許2814637

7
 プチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、オクチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、3-ヒドロキシプロピルアクリレートなど)、酢酸ビニル、N-ビニルビロリドンなどが含まれる。なお、そのような他のモノエチレン性不飽和モノマーのより詳細なリストについては、ミュラーの米国特許第4,548,990号を参照することができる。特に好ましいポリマーは、架橋剤モノマーが2,3-ジヒドロキシヘキサ-1,5-ジエンまたは2,3-ジメチルヘキサ-1,5-ジエンである軽度に架橋されたアクリル酸ポリマーである。
 10

本発明を実施するに使用される軽度に架橋されたポリマーは、好ましくは、通常の遊離ラジカル重合触媒を用いてモノマーを懸濁または乳化重合して、相当球直徑としての乾燥粒子径が約50ミクロンを越えない、たとえば約1～30ミクロン、好ましくは約3～20ミクロンの粒子として得られる。一般に、このようなポリマーの分子量は、約250000～4000000、好ましくは約500000～2000000と算出される。

懸濁または乳化重合により調製され、乾燥粒子寸法は相当球直徑として約50ミクロンを明らかに越えるポリマー粒子を含む水性サスペンションは、相当球直徑が平均で約50ミクロン以下であるポリマー粒子を含有する以外は同様の組成を有するサスペンションに比べて、目に投与した際の快速さの点でおとる。更に、相当球直徑で約50ミクロンより明らかに大きい乾燥粒子寸法に調製され、その後機械的粉碎または磨碎により相当球直徑を約50ミクロン以下にした軽度に架橋されたアクリル酸などのポリマーも、本発明により水性懸濁体から製造されたポリマーと同様には作用しないことも見い出された。本発明の機能は説明するのにいかなる論理や機構にも導かれることは望まないが、唯一の粒子ポリマーとして存在するそのような機械的に粉碎または磨碎されたポリマー粒子の組成についての1つの可能な説明は、粉碎により、50ミクロンより大きい軽度架橋ポリマー粒子の空間的配置構造または形が崩れ、おそらく未架橋分岐がポリマーネットから除去され、鋭い角や突起を持つ粒子が形成され、または通常粒子寸法範囲が広くなり過ぎることによって満足できるデリバリーシステム性能が達成されないのであろうというものである。粒子寸法の広い分布は、粘度-ゲル化の関係を損なうであろう。いずれにしても、そのような機械的に小さくされた粒子は、懸濁または乳化重合により適切な寸法に調製された粒子に比べて水性サスペンション中で水和されにくく、混液の影響により十分な程度までゲル化されにくく、またゲルしても本発明の水性サスペンションを用いて目の中で生成したゲルよりも快速さが劣る。しかし、本発明を実施する場合、そのような粉碎または磨碎されたポリマー粒子を、軽度架橋粒子全重量に対して約40重量%まで、たとえば約1～20重量%までの量で、約50ミクロンを越えない乾燥粒子

10

20

30

40

50

8

寸法を持つ溶液または乳化重合ポリマー粒子に混合することができる。そのような混合物も、眼用薬剤デリバリーシステムおよび目の中で形成されたゲル中で満足できる粘度を示し、投与は容易で快速であり、薬剤を目に満足に徐放する。これは、特にそのような粉碎または磨碎されたポリマー粒子が、乾燥状態で平均約0.01～30ミクロン、好ましくは約1～5ミクロンの相当球直徑を持つ場合に顕著である。

本発明の最も好ましい態様において、粒子は狭い粒子寸法分布を有する。単分散粒子を用いると、特定の粒子寸法について、眼用薬剤デリバリーシステムの粘度が最大となり、目の中で滞留時間が長くなる。30ミクロンまたはそれ以下の粒子寸法を持つ単分散粒子が最も好ましい。良好な粒子充填は、狭い粒子寸法分布により促進される。

本発明の水性サスペンションは、軽度架橋ポリマー粒子を、水性サスペンション全重量の約0.1～5.5重量%の範囲、好ましくは約0.5～4.5重量%の範囲を含んでいる。水性サスペンションは、滅菌純粹、好ましくは脱イオンまたは蒸留され、生理学的または眼科学的に有害な成分を含まない滅菌水を用いて調製され、その時は、生理学的または眼科学的に許容できる防腐剤、塩基または緩衝剤(たとえば、酸として酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、塩酸など、塩基として水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、THAM(トリスヒドロキシメチルアミノメタン)など、塩および緩衝剤としてクエン酸塩/デキストロース、炭酸水素ナトリウム、塩化アンモニウム、上記酸および塩基の混合物など)を用いて、約3.0～6.5、好ましくは約4.0～6.0に調節される。

本発明の水性サスペンションを調節する場合、その浸透圧(π)は、適当量の生理学的および眼科学的に許容できる塩により、約10～400ミリオスモラー(mOsm)、好ましくは約100～250mOsmに調節される。生理液に近似させるには塩化ナトリウムを用いることが好ましく、塩化ナトリウムの量が水性サスペンション全重量に対して約0.01～1重量%、好ましくは0.05～0.45重量%であると、上記範囲の浸透圧が達成される。カリウム、アンモニウムのようなカチオンおよびクロライド、シトロン、アスコルベート、ボレート、ボスフェート、ヒカーボネート、スルフェート、チオスルフェート、ビスルファイトなどのアニオンから成る塩、たとえば塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、硫酸アンモニウムなどの1種またはそれ以上の等量を、上記範囲の浸透圧を達成する為に、塩化ナトリウムに加えてまたは代えて使用することもできる。

上記範囲から選択される軽度架橋ポリマー粒子の量、pHおよび浸透圧は、約1000～3000のセンチボイス、好ましくは5000～20000センチボイスの粘度を有する水性サ

(5)

特許2814637

9

スペンションが得られるように粗細させることができ。なお粘度は、25番スピンドルおよび13R小サンブルアダプタを備えたブルックフィールドデジタルLVT粘度計を用い、12rpm、室温（約25°C）で測定する。このような水性サスペンションは、振盪と接触すると、pH-粘度曲線から分かるようにpHに依存して、約75000~500000センチボイス、たとえば約200000~300000センチボイスの粘度を持つゲルに成る。この結果は、ゲル化したキャスト（流延物）としての目の上により粘稠な液滴が観察されることから分かる。顕化後には、キャストは容易に除去できる。

本発明の水性サスペンションにより配達された液滴から生じた粘稠ゲルの目の中での滞留時間は、約2~12時間、たとえば約3~6時間である。この薬剤デリバリー・システムに含まれる薬剤は、ゲルから放出されるが、その速度は、薬剤自体またはその物理的形態、薬剤の充填程度およびシステムの中などのファクター、更に含まれていることがある薬剤デリバリー用佐剤、たとえば角膜表面に対して適合性のあるイオン交換樹脂に依存する。たとえばフルオロメトロンの場合、ウサギの目の中での放出は、水性液体中に含まれるフルオロメトロンにより測定して、4時間以上にわたる。

薬剤（疾病または健康状態を処置または改善する物質）は、目自体または目の周囲の組織を治療的に処置するのに用いられる薬および目にに関する状態以外の局部状態を治療的に処置する為に目を通して投与される薬を包含するが、典型的にはこれら薬剤は、本発明の局部デリバリー・システムに、他の剤形で投与される量に匹敵する治療活性量、通常処方割合計重量に対して約0.005~10重量%、好ましくは約0.01~5重量%の量で配合される。たとえば、抗炎症ステロイドであるフルオロメトロンは約0.01~1重量%の量でこの方法により投与される。

そのような薬剤の例（全てではない）には次ぎのようないわゆる薬剤が含まれる。：抗生素、抗ウイルス剤、抗炎症剤を含むステロイド、ペプチド、ポリペプチド、強心剤、抗高血圧剤、抗アレルギー剤、α-およびβ-アドレナリン作用遮断剤、眼用薬剤（たとえば、抗白内障剤、抗緑内障剤および眼用抗炎症剤）、眼用潤滑剤、眼用局部麻酔剤など。本発明で用いることができる特定の薬剤には、ビコカルビン、イドクスウリジン、カルバコール、ベタネコール、チモロール、アテノロール、ラベトロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、ソタロール、ベタキシロール、アセブトロール、アルブレノロール、レボーブロノロール、p-アミノクロニシン、ジビペフリン、テトラサイクリン、エブネフリン、フェニレフリン、エゼリン、ホスホリン、アセクリシン、デメカリウム、シクロヘントラート、ホマトロビン、スコボラニン、ニトロクリセリン、エタクリン酸、フロセミド、アミロライト、ケロル

10

テトラサイクリン、パシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、ポリミキシンB、グラミシジン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、ゲンタマイシン、ベニシリン類、エリスロマイシン、スルファセタミド、トプラマイシン、トロスペクトマイシン、パンコマイシン、シプロフロキサシン、パーフロキサシン、オルフロキサシン、エノキサシン、塩酸ナファゾリン、クリンダマイシン、イソフルオロフェート、フルオロメトロン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロシンロン、メドリソン、ブレドニゾロン、酢酸ブレドニゾロン、メチルブレドニゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、エストラジオール、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、イブプロフェン、フルルビプロフェンおよびナプロキセンのエステル類；ケトロラック、スプロフェン、インターフェロン類、クロモリン、ガンシクロビア、アイゾールアミド、全トランスレチノ酸（ビタミンA）およびこれらの薬理学的に許容しうる銀毒性塩。対応するプロドラッグも本発明の範囲に包含される。眼用潤滑剤は、涙液の自然な分泌を促すまたは人为的な分泌を引き起こすことができる物質であり、たとえばポリビニルアルコール、セルロースポリマー類（たとえばヒドロキシプロビルメチルセルロースポリマー）、ポリラクタム類（たとえばポリビニルピロリドン）などが包含される。純水および先に記載した種類の程度柔軟ポリマーを先に規定した範囲の量で含み、食道中で低強度であり、従って叶約7.0またはそれ以下、たとえば6.5でなければ、必要な浸透圧を有する「乾燥眼」用製剤も本発明の範囲に包含される。局部麻酔剤は、眼科手術または他の眼科的処置が行われる場合に使用される剤、たとえばリドカイン、コカイン、ベンキシネット、ジブカイン、プロバラカイン、テトラカイン、エチドカイン、プロカイン、ヘキシルカイン、ブビバカイン、メビバカイン、ブリロカイン、クロルプロカインなどを包含する。

「薬理学的に許容しうる塩」という用語は、親化合物の塩であって、親化合物の薬理学的性質（たとえば毒性、効果など）に著しいまたは悪い影響を及ぼさないものを意味する。本発明の水性サスペンションを用いて投与できる薬理学的に許容しうる塩には、たとえば塩化物、よう化物、臭化物、塩酸塩、酢酸塩、硝酸塩、ステアリン酸塩、バモン酸塩、リン酸塩および硫酸塩が含まれる。場合によっては、遠離薬剤の水溶性または極性を改良する適当な塩の形で薬剤を使用することが望ましい。

本発明の水性サスペンション型局所用眼用薬剤デリバリー・システムは、数つかの方法により処方できる。たとえば、薬剤、軽度柔軟ポリマー粒子および浸透圧調節用塩を、乾燥状態で予備ブレンドし、水の全部または一部を加え、ポリマーの分散が完全に行われる（即ち、自視できるポリマー凝集体が銀くなる）まで激しく搅拌す

(5)

特許2814637

11

る。次いで、十分な量のpH調節剤を徐々に加えて所望のpHに調節し、必要ならこの時点で全体の量が100重量%と成るように更に水を加える。他の便利な方法は、最終的に必要な水の約95重量%に薬剤を添加し、溶液が飽和となるまで十分な時間攪拌することを含む。溶液の飽和は、既知の方法、たとえば分光光度計を用いて決定することができる。軽度架橋ポリマー粒子および浸透圧調節剤は、乾燥状態でまずブレンドされ、次いで薬剤を飽和したサスペンションに加えられ、ポリマーが明らかに完全に水和するまで攪拌される。所望のpHに達するまで十分なpH調節剤を徐々に加えた後、残りの水を攪拌しながら加え、全体を100重量%とする。

水性サスペンションは、保存剤を含まない、単一投与量の、再封止できない容器に充填することができる。これにより、一回に1つの液滴により、単一投与量を目に送り込むことができ、容器は使用後に捨てられる。特に水銀系保存剤を含む眼用薬剤を使用すると生じることがあった保存剤に起因する刺激および角膜上皮の感作の可能性は、このような容器により排除される。本発明の水性サスペンションの粘度は比較的低く、毎日必要な回数だけ一滴ずつ正確な投与量で目に投与できるので、複数回投与用容器を必要に応じて使用してもよい。保存剤を加える必要があるサスペンションの場合、適当な保存剤は、クロロブタノール、ポリクアット(Polyquat)、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルなどである。

本発明が当業者に一層十分に理解されるように、以下の実施例を示す。これら実施例は、説明の為のみのものであって、後記請求の範囲に記載されていない限り、限定を加えるものではない。

【実施例】

実施例1

フルオロメトロン(11β,17α-ジヒドロキシ-9α-フルオロ-6α-メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,2-ジオン)0.10重量%、粒子サイズ5μmのカーボボール976(以前はカーボボールEX55として知られている。)【アクリル酸とジビニルグリコールの層積重合により調製されたカルボキシル基含有ポリマー:ヒー・エフ・グッドリッヂ社製】1.25重量%および塩化ナトリウム0.15重量%をドライブレンドすることによりブレンドを調製した。このブレンドを容器中、80重量%の脱イオン水に添加し、約25°Cにて20rpmの回転速度で1時間攪拌した。この時点にて、目に見えるポリマー凝集体が存在しないことから証明されるように、見掛け上のポリマー分散が完了した。

得られた薬剤含有水性懸濁液を10N水酸化ナトリウム水溶液で滴定してpHを4.53にし、攪拌下に更に脱イオン水を添加して最終的製剤重量を100重量%とした。最終的水性サスペンションは、浸透圧が約50mOsmであり、25番スピンドルおよび13R小サンブルアダプターを備えたブルックフィールド・デジタルIFT粘度計を用いて25°C

12

にて12rpmの回転速度で測定した粘度が約12000センチボイズであった。

実施例2

フルオロメトロン0.10重量%を、溶液中、80重量%の脱イオン水に添加し、25°Cにて50rpmの回転速度で24時間攪拌し、薬剤の飽和水性サスペンションを得た。粒子サイズ5μmのカーボボール976ポリマー1.40重量%および塩化ナトリウム0.25重量%をドライブレンドし、このブレンドを25°Cにて20rpmの回転速度で攪拌しながら1時間かかるまで飽和薬剤サスペンションに添加した。

得られた水性薬剤含有サスペンションを10N水酸化ナトリウム水溶液で滴定してpHを4.49にし、更に脱イオン水を攪拌下にサスペンションに添加して最終的製剤重量を100重量%とした。最終的水性サスペンションは、浸透圧が約90mOsmであり、実施例1と同様にして測定した粘度が約18000センチボイズであった。

実施例3~8

これらの実施例は、本発明の「乾燥眼」用製剤(実施例3~5)および塩酸ピロカルピン製剤(実施例6~8)の調製に関する。各実施例において、指示重量のNaClおよびカーボボール976を機械的混合機を用いて蒸留水100mlに溶解し、その後、得られた製剤を121°Cで30~45分間滅菌した。NaOHを滅菌通過し、pHを指示範囲に調整した。ピロカルピンの実施例においては、滅菌通過して塩酸ピロカルピンを添加し、滅菌の後にpHを調整した。全ての実施例においてカーボボール976の粒子サイズは5μmであった。

乾燥眼用製剤

実施例番号	カーボボール976(重量%)	NaCl(重量%)	pH
3	1.05	0.175	5.6~5.8
4	1.05	0.050	5.6~5.8
5	0.80	0.000	5.6~5.8

塩酸ピロカルピン製剤

実施例番号	ピロカルピン(重量%)	カーボボール976(重量%)	NaCl(重量%)	pH
6	1.0	2.0	0.1~0.9	5.2~5.8
7	2.0	2.0	0.1~0.9	5.2~5.8
8	4.0	2.0	0.1~0.9	5.2~5.8

実施例9

ポリマー溶液の粘度が粒子サイズに依存することを確認するために種々の製剤を調合した。カーボボール976および本発明の範囲に入るもう一粒のポリマーであるポリカルボフィル(Polycarboxyphil)を使用した。ここにいうポリカルボフィルは、米国農業局方の企画大表を描た

特許2814637

13

す。ジビニルグリコールによって軽度に架橋したポリアクリル酸ポリマーであり、ビー・エフ・グッドリッヂ社から実験サンプルとして入手したものである。

ポリカルボフィルロットをふるいにかけて、 $105\mu\text{m}$ より大きなもの、 $105\mu\text{m}$ より小さなものの、 $105\mu\text{m}$ より小さいが $75\mu\text{m}$ より大きなもの、 $75\mu\text{m}$ より小さいが $45\mu\text{m}$ より大きなものに分けた。一つのサンプルを座碎して $10\mu\text{m}$ より小さくすることも行った。

組成は全て、ポリマー1.05重量%、NaCl 0.2重量%で、pHは5.2~5.6であった。粒子サイズと粘度との関係を下記表に示す。

ポリマー	粘度 (cps)*	(乾燥時)粒子 サイズ(μm)
カーボボール976	28000	5
ポリカルボフィル	1080	<105
ポリカルボフィル	19809	<10
ポリカルボフィル	1800	>105
ポリカルボフィル	2800	>75かつ<105
ポリカルボフィル	9200	>45かつ<75
カーボボール976 80部/ポリカルボフィル20部	19200	5/ <105
カーボボール976 90部/ポリカルボフィル10部	22000	5/ <105

注: * 25番スピンドルおよび13R小サンプルアダプターを備えたブルックフィールド・デジタル粘度計を用いて約25°Cにて12rpmの回転速度で測定

実施例10

この実施例は本発明の範囲のフルオロメタンサスペンションに関するものである。フルオロメタン0.10重量%を、容器中、97重量%の純水に添加し、高速で15分間攪拌し微分散した水性系剤サスペンションを得た。乾燥時の粒子サイズが $5\mu\text{m}$ であるカーボボール976ポリマー1.05重量%を攪拌下に導入サスペンションに添加し、短くとも15分間混合し続けた。最短15分間経過後、塩化ナトリウム0.20重量%を添加した。

得られた系剤含有水性サスペンションを、121°Cで45分間滅菌した。サスペンションを約50°Cに冷却し、10W水酸化ナトリウム溶液を滅菌通過して攪拌下にサスペンションに添加することによりpHを7.6~7.8に調整した。更なる純水を滅菌通過して攪拌下にサスペンションに添加することにより最終的製剤を100重量%とした。最終的水性サスペンションは、透過圧が約27000cpsであり、前記のようにして測定した粘度が約3600センチボイスであり、pHが約7.6~7.8であった。

14

* 水酸化ナトリウム溶液を滅菌通過して攪拌下にサスペンションに添加し、pHを5.6~5.8に調整した。更なる純水を滅菌通過して攪拌下にサスペンションに添加し、最終的製剤重量を100重量%とした。最終的水性サスペンションは、透過圧が約15000cps、25番スピンドルおよび13R小サンプルアダプターを備えたブルックフィールド・デジタル粘度計を用いて室温(約25°C)にて12rpmの回転速度で測定した粘度が約15700センチボイスであり、pHが約5.6~5.8であった。

実施例11

この実施例は「乾燥眼」用ノ涙液代用製剤に関するものである。乾燥時の粒子サイズ $5\mu\text{m}$ のカーボボール976の0.8重量%を、容器中、97重量%の純水に添加し、高速で最短15分間攪拌した。次に、水性ポリマー懸濁液に塩化ナトリウム0.6重量%を攪拌下に添加した。

得られたサスペンションを121°Cで45分間滅菌した。サスペンションを約50°Cに冷却し、10W水酸化ナトリウム溶液を滅菌通過して攪拌下にサスペンションに添加することにより最終的製剤を100重量%とした。最終的水性サスペンションは、透過圧が約27000cpsであり、前記のようにして測定した粘度が約3600センチボイスであり、pHが約7.6~7.8であった。

本発明の以上の記載は主に本発明の好ましい実施例およびプラクティスに関するものである。当業者にとって本発明の範囲に定義する本発明の精神および範囲から離れることなく、ここに記載の概念の実際の適用において更なる改良および修正を容易に加え得ることが極めて明らかである。

フロントページの続き

(72)発明者 テイビス、ジェフリー・ボール
アメリカ合衆国 53795 ウィスコンシン、マジソン、チェンバリン・アベニュー
- 2751番

(72)発明者 スー、ヤン・シェン
アメリカ合衆国 53795 ウィスコンシン、マジソン、イーグル・ハイツ 708
シーキ

(8)

特許2814637

(72)発明者 ロビンソン、ジョーゼフ・ロバート
アメリカ合衆国 53719 ウィスコンシン、
マジソン、チカメゴン・ベイ 4129

(56)参考文献 特開 昭64-71822 (J P, A)
特開 昭54-67021 (J P, A)
特開 昭53-253023 (J P, A)
特表 昭51-500612 (J P, A)
特表 昭62-501420 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/107
A61K 47/32